OBERFLÄCHENBESTIMMUNG AM DÜNNDARM VON RATTEN.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Peter GROSS

Saarbrücken

1973

Aus der Fachrichtung 3.5 Medizinische Biologie der
Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
Homburg / Saar.

OBERFLÄCHENBESTIMMUNG AM DÜNNDARM VON RATTEN.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 3

vorgelegt von

Peter GROSS

geb.am 12.September 1943 in Gera

Dekan: Prof.Dr.H.KULENKAMPFF
Referent: Prof.Dr.H.SITTE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Letzter Tag der mündlichen Prüfung:13.9.1973

1. Einleitung

In seiner "Allgemeinen Anatomie" stellte HENLE (1837) die Epitheloberfläche des Kaninchendarmes glatt und undifferenziert dar. Später beschrieben KÖLLIKER (1856), FUNKE(1856) und WELKER (1857) eine Differenzierung der lumenseitigen Oberfläche der Epithelzellen, welche welche sich in Schnittpräparaten in der Form feiner Streifen darstellt. Genaueren Aussagen über diese Feinstruktur waren durch das Auflösungsvermögen des Lichtmikroskopes Grenzen gesetzt. Von einigen Autoren wurden zapfenartige Fortsätze der Zellgrenzschichte vermutet (z.B. BRETTAUER und STEINACH, 1857). Andere interpretierten die Bilder als dicht angeordnete Porenkanälchen in der Zellwand (z.B. KÖLLIKER, 1856). Die Mehrzahl der Autoren stimmte der erstgenannten Auffassung zu (vgl. BARGMANN und SCHEFELER, 1943). Eine eingehende Diskussion der Probleme legte PATZELT(1936) vor.

Als erste beobachteten GRANGER und BAKER (1950) die freie Oberfläche des Darmepithels im Elektronenmikroskop. Sie beschrieben dicht stehende, lange Fortsätze der Zellmembran mit abgerundeten Enden, wodurch die früheren lichtoptischen Beobachtungen verständlich wurden. Viele Untersuchungen haben die Ergebnisse von GRANGER und BAKER bestätigt, so u.a. die Arbeiten von DALTON et al. (1950), DALTON (1951), WEISS (1955), ZETTERQVIST (1956), PALAY und KARLIN (1959), SELZMANN (1962), TRIER (1963), MILLIGTON (1964), ITO (1965) sowie FORSSMANN et al. (1969). Durch die zitierten elektronenmikroskopischen Befunde wurden weitere Details der aus lichtmikroskopischen Untersuchnungen bereits bekannten Zelltypen im DÜnndarm angegeben und damit die Kenntnisse wesentlich erweitert.

Schon in den früheren Untersuchungen an der Darmoberfläche (vgl. KÖLLIKER, 1856) wurden morphologische Beobachtungen physiologisch interpretiert ("Porenkanälchen"). Seitdem hat man Feinstruktur und Funktion des Darmes häufig in Beziehung gesetzt (vgl. PATZELT, 1936; CLARK, 1939; SJÖSTRAND, 1963; ASHWORTH, 1963; EICHHOLZ,und CRANE, 1965; CARDELL et al., 1967; BOYD und PARSONS, 1969; BRUNSER und LUFT, 1970; sowie ALTMANN und LEBLOND, 1970).

Mehrere Autoren haben Mikrovilli im Dünndarm vermessen und die resultierenden Oberflächenvergrößerungen bei verschiedenen Tieren angegeben (vgl. z.B. : GRANGER und BAKER, 1950; ZETTERQVIST, 1956; RUSKA, 1960; MILLINGTON uns FINEAN, 1962; BERGNER, 1962; sowie BROWN, 1962). Physiologen und Pharmakologen benötigen insbesondere zur Berechnung des Stoffaustausches Angaben über die Größe der freien Darmoberfläche. Für die Abschätzung diverser pathologischer und experimenteller Veränderungen des Darmes erscheinen ebnfalls genauere Kenntnisse (quantitative Daten) der normalen sowie alterierter Darmoberflächen notwendig (HARTMAN et al., 1959; LORON und ALTHAUSEN, 1960; RUSKA, 1960; MILLIGTON, 1962; MERRILL et al., 1967). Bisher liegt jedoch noch keine zusammenhängende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung über die absolute Oberflächengröße des Rattendünndarmes vor. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, zunächst Möglichkeiten und Grenzen einer morphometrischen Bestimmung der Darmoberfläche in einer kombinierten licht- und elektronenmikroskopischen Arbeit an einem konkreten Objekt aufzuzeigen. Fortschritte in der Morphometrie bieten dafür neuerdings angemessene Voraussetzungen (vgl. z.B. HENNIG, 1956; WEIBEL, 1963 a und b; WEIBEL et al., 1966; SITTE, 1967; WEIBEL und ELIAS, 1967).

2. Material und Methoden

2.1 Objektentnahme und - vorbereitung

Die Präparate stammen von vier Schwesterratten des Stammes Long-Evans. Zwei Tiere waren 220g schwer und gesund (Ratte I und II). Die beiden anderen Ratten hatten ein Gewicht von ca. 180g und waren nach experimenteller Vorbehandlung (FORTH und ANDRES, 1969) anämisch (Ratte III: 3,2g Hb/100ml Blut; Ratte IV : 4,5g Hb/100 ml Blut). Nach einer 16-stündigen Hungerperiode wurde die Peritonealhöhle in Äthernarkose eröffnet und jeweils an definierten Stellen ca. 4 mm lange Zylinderstücke aus dem Darm entnommen; im einzelnen jeweils

ein Ring 10 cm unterhalb des Pylorus (Duodenum; im folgenden Abschnitt A genannt), ein weiterer Ring 38 cm unterhalb des Pylorus (Jejunum; Abschnitt B), sowie schließlich ein weiterer Ring 5 cm über der Valvula ieocaecalis (Ileum; Abschnitt C). Die Länge des Dünndarmes betrug 67 cm $\pm$ 5 %. Die Darmringe wurden in eiskalter, 1% iger OsO_4- Lösung nach CAULFIELD (pH 7,2) 1 1/2 bis 2 Stunden fixiert. Kontrollpräparate wurden in 2,5 % iger Glutaraldehydlösung vorfixiert und in 1 % iger OsO_4- Lösung nach CAULFIELD nachfixiert. Nach Entwässerung in Aceton wurden sämtliche Präparate in Araldit eingebettet.

2.2 Lichtoptische Untersuchung

Die eingebetteten Darmringe wurden quer zur Zylinderachse so angetrimmt, daß die Ringstruktur vollständig in der Schnittebene zu liegen kommt (Abb. 4). Es wurde dabei besonders darauf geachtet, daß die Lamina muscularis mucosae das Lumen des Darmes vollständig umschließt. Pro Gewebezylinder wurden an einem REICHERT-Ultramikrotom Om-U-2 etwa 100 Schnitte in Dicken von rund 1 u mit Glasmessern abgenommen. Die Schnitte wurden jeweils mit Glasnadeln auf einen Wassertropfen eines Glasobjektträgers überführt und bei 95°C gespreitet und aufgetrocknet; danach mit Safranin-Borax angefärbt (MORGENSTERN, 1969) und mit Kanadabalsam eingedeckt. Pro Tier und Dünndarmabschnitt wurden jeweils 7 bis 10 Schnitte für die morphometrische Auswertung herangezogen und im ZEISS-Ultraphot-II bei 36-facher Vergrößerung auf Planfilm 9 x 12 cm aufgenommen. Die Auswertung erfolgt an einer Papiervergrößerung mit einem Abbildungsmaßstab 74,5 : 1. Bei der Auswahl der Einzelschnitte für die morphometrische Auswertung wurde darauf geachtet, daß die verwendeten Schnitte annähernd regelmäßig in Abständen von jeweils rund 15 µ über die Schnittserie verteilt waren.

2.3 Elektronenmikroskopische Untersuchung

Zur Herstellung der Elektronenmikrographien wurde im jeweils letzten Präparat der lichtoptischen Schnittserie eine mittelgroße Zotte mit deutlich sichtbarem Bürstensaum ausgewählt (siehe z.B. Abb. 2). Der Gewebeblock wurde mit der Mikrofräse TM 60 von REICHERT (SITTE, 1968) gezielt auf diesen Bereich zugetrimmt. Von der reduzierten Schnittfläche wurden 500 bis 1.000 Å dicke Schnitte am Ultramikrotom Om-U-2 mit Glasmessern hergestellt, auf Formvar befilmte Netze aufgefischt und mit Uranylazetat und Bleizitrat nach REYNOLDS (1963) kontrastiert. Die Elektronenmikrographien wurden im SIEMENS-Elmiskop-I bei einer Strahlspannung von 80 kV und 2.600 bis 20.000-facher Vergrößerung aufgenommen. Die Auswertung erfolgte nach dreifacher Nachvergrößerung bei Abbildungsmaßstäben zwischen 7.200 und 60.000 : 1 . Auf den Mikrographien ist der Bürstensaum in je etwa 40 Aufnahmen pro Dünndarmabschnitt von den Zottenspitzen bis in die Krypten durchgehend abgebildet. Die Lokalisation der einzelnen Mikrographien an der Zotte wurde festgehalten.

2.4 Morphometrie

Die Bestimmung der lichtoptisch darstellbaren Oberfläche des Dünndarmes entspricht der Vermessung eines begrenzten, gleichmäßigen Objektes ohne Vorzugsrichtung (SITTE, 1967). Dabei wird die Blattform der Zotten zunächst außer acht gelassen, da die Resultate dadurch kaum verfälscht werden. Auf Objekte dieser Art ist die "Nadelmethode" anwendbar. Die Grenzflächen wurden hierzu von den 74,5-fach vergrößerten Mikrographien auf Klarsichtfolien kopiert, die Kopien der Grenzlinien mit einem Linienraster überzogen und die Zahl der Schnittpunkte zwischen den Grenz- und Rasterlinien gezählt (Abb. 1).

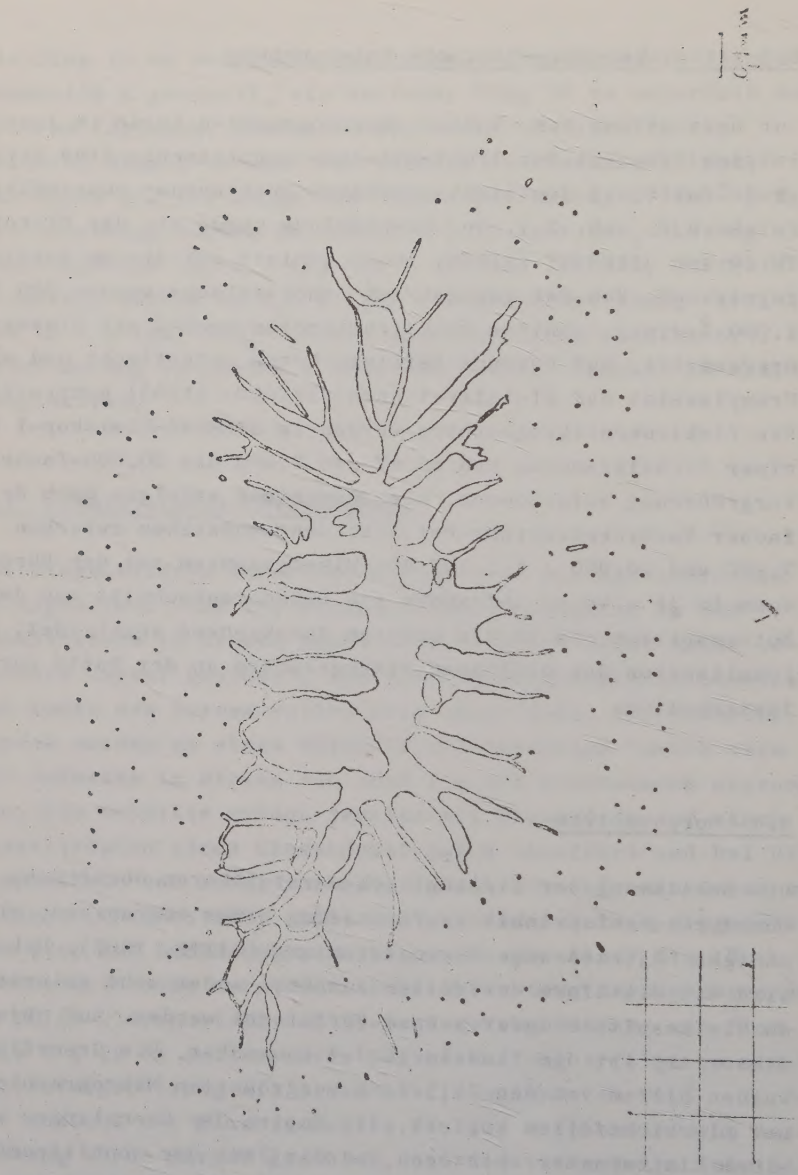

Abb.1 : Umzeichnung der Zotten des Dünndarms auf Folie, lichtoptische Aufnahme (Optik: Zeiss-Ultraphot II mit Luminar). Die Vorzugsrichtung der Zotten ist mit einem Pfeil angegeben. Das aufgelegte Rasternetz ist um 19^{o} gegnüber dieser Vorzugsrichtung gedreht.

Das arithmetische Mittel M aus den Zahlen der Schnittpunkte zwischen den Grenzlinien der Zotten und den horizontalen sowie vertikalen Geraden des Koordinatenrasters verhält sich proportional zur Oberflächengröße. Bei Kenntnis des Linienabstandes am Rasternetz, der Zahl $\overline{M}$ und der Länge L des Darmabschnittes gilt folgende Formel für die Oberfläche S

$$S_V = f \cdot a \cdot L \cdot \overline{M} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

wobei der Proportionalitätsfaktor f mit dem Wert 2 anzusetzen ist (HENNIG, 1956; SITTE, 1967). Die Zahl $\overline{M}$ stellt das Mittel aller Meßwerte M dar, die von einem Schnittpräparat gewonnen wurden (Tab. 1, Tab. 2). - Das verwendete Koordinatenraster hatte einen Zeilenabstand a von 1 cm, welcher in Anbetracht der übrigen Fehlerquellen für diese Untersuchung hinreicht. Bei der Präparatentnahme nehmen die meisten Darmringe elliptische Formen an. Dadurch sind die Darmzotten nicht gleich häufig in allen möglichen Richtungen gelegen, sondern überwiegend in einer Vorzugsrichtung orientiert. Diese wurde bei der Auswertung berücksichtigt (Verfahren nach SITTE, 1967).- Berechnet man aus dem Durchmesser d und der Länge L des Darmrohres eine "gedachte, zylindrische" Darmoberfläche

$$S_R = \pi \, d \, L \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

so vergrößert sich diese Oberfläche durch die Zotten im Verhältnis S_V/S_R. Der Durchmesser d ist hierbei durch Definition dem Durchmesser der Innenbegrenzung der Lamina muscularis mucosae gleichgesetzt. - Ergänzend zu der Oberflächenbestimmung wurde die Zahl der Rasterschnittpunkte ermittelt, welche auf Zottengewebe entfallen ("Trefferpunkte"). Aus der Zahl der Treffer wurde das Zottenvolumen berechnet (Tab. 3).

Bei der Vermessung der Mikrovili-Oberflächen konnten die statistisch-morphometrischen Verfahren nicht rationell angewendet werden. Dazu war das vorliegende Untersuchungsgut zu begrenzt und die Vorzugsrichtung der Mikrovilli zu ausgeprägt. Trotzdem erlaubt die näherungsweise Beschreibung des Bürstensaumes durch ein geometrisches Modell das Berechnen der Oberfläche. Bei dem vorliegenden Material (vgl. Abb. 6 und 7) kann man die Mikrovilli des Bürstensaumes als dichte Zylinderpackung mit aufgesetzten Halbkugeln auffassen. Ein entsprechendes Modell zeigen die Abbn. 2 und 3. Die Länge h der Mikrovilli läßt sich an exakt längs geschnittenen Bürstenbesätzen vermessen (vgl. Abb. 3, Bereich C). Da die Mikrovillilängen von Zelle zu Zelle variieren, muß man möglichst viele Messungen von h vornehmen, um einen verbindlichen Mittelwert angeben zu können. In Bereichen, in denen Mikrovilli exakt quer getroffen sind (vgl. Abb. 8), lassen sich die Abstände l zwischen den Achsen zweier benachbarter Mikrovilli messen. Die Radien r gewinnt man leicht aus Bildern mit einem Abbildungsmaßstab 60.000 : 1, von denen jeweils mehrere für jede Zotte angefertigt wurde.

Aus den Größen l, h und r leitet man eine einfache Beziehung für die Oberflächenvergrößerung S_M/S_V ab. Die Relation S_M/S_V gibt jene Oberflächenvergrößerung an, welche sich zusätzlich zur Oberflächenvergrößerung durch die Zotten (S_V/S_R) als Folge der Bürstensaumstruktur ergibt. Die Gesamtvergrößerung der Darmoberfläche entspricht dann der Relation S_M/S_R (vgl. Tab.11). Zur Berechnung vin S_M/S_V greift man ein hexagonal gepacktes Stück des Bürstensaumes heraus (Abb. 3). Durch Besatz mit drei Mikrovilli wächst die Sechseckfläche von $3/2 \cdot l \cdot \sqrt{3}$ auf die Zylinderoberfläche von $6\pi r h$. Durch die Kappen und die abgerundeten basalen Übergänge zwischen den einzelnen Mokrovilli verdoppelt sich die Sechseckfläche zusätzlich, wobei man von der Annahme ausgeht, daß die Einzelfläche exakt oder angenähert Kugelflächen darstellen.

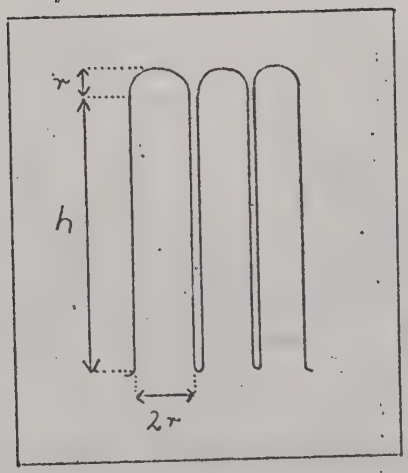

Abb. 2 : Geometrisches Modell zur Abschätzung der Oberflächenvergrößerung durch Mikrovilli. Mikrovilli im Längsschnitt (Schema).

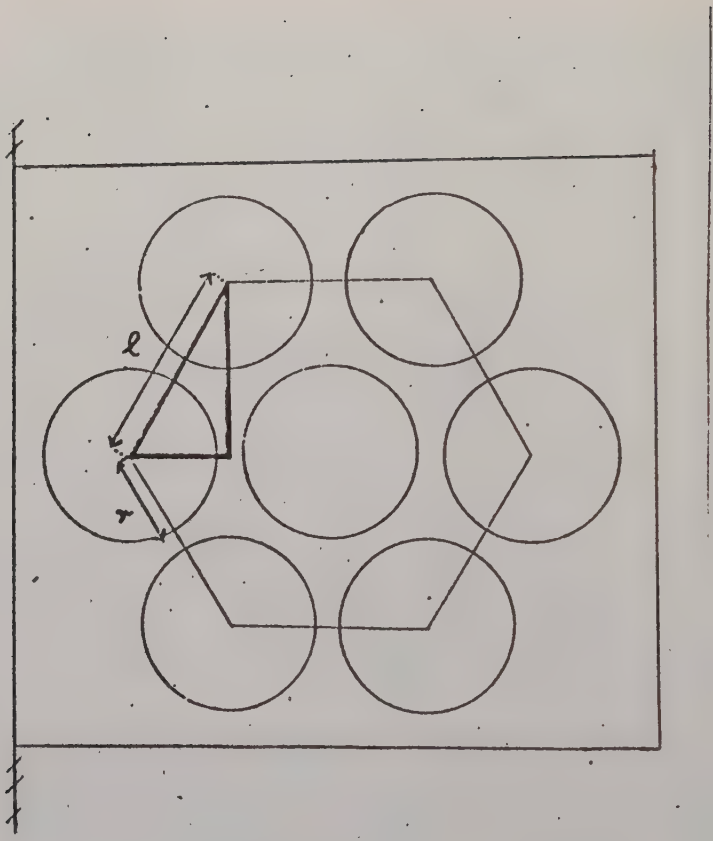

Abb. 3 : Geometrisches Modell wie in Abb. 2, Mikrovilli jedoch im Querschnitt (Schema).

Es ergibt sich somit für S_M/S_V die Gleichung

$$S_M/S_V = \frac{4\pi rh}{l^2\sqrt{3}} + 2 \quad \text{.....(3)}$$

An einigen lichtoptisch vermessenen Arealen ist der Mikrovillibesatz aufgelockert, so vor allem im Bereich von Becherzellen(Abb. 6 und 9) und in den Krypten (Abb. 9 und 10). Wie die Vermessung solcher Bezirke zeigt, fällt lediglich der Anteil der Becherzellen an der Oberfläche im Vergleich mit anderen Fehlerquellen der Untersuchung ins Gewicht (Tab.4) so daß er in der weiteren Berechnung berücksichtigt werden muß - Von mehreren Autoren wird die Mikrovillidichte D_M zur Beurteilung ihrer Anordnung verwendet (z.B. ZETTERQVIST, 1956; PALAY und KARLIN, 1959; BROWN, 1962). Nach Abb. 3 ergibt sich D_M aus der Fläche des Sechseckes in Relation zu den Flächen der drei in ihm gelegenen Kreise als

$$D_M = \frac{2\pi r^2}{l^2\sqrt{3}} \quad \text{.....(4)}$$

3. Ergebnis der lichtoptischen Untersuchungen

In den Präparaten ist das Zottengewebe durchgehend von der Lamina muscularis mucosae umgrenzt sichtbar (Abbn. 4 und 5). Das Saumzellenepithel und die Becherzellen, welche der bindegewebigen Lamina propria aufsitzen, sind dargestellt- der Bürstensaum läßt sich bis in die Tiefe der Krypten verfolgen (Abb. 5). Die Zotten scheinen einen etwa fingerförmigen Bau zu haben.

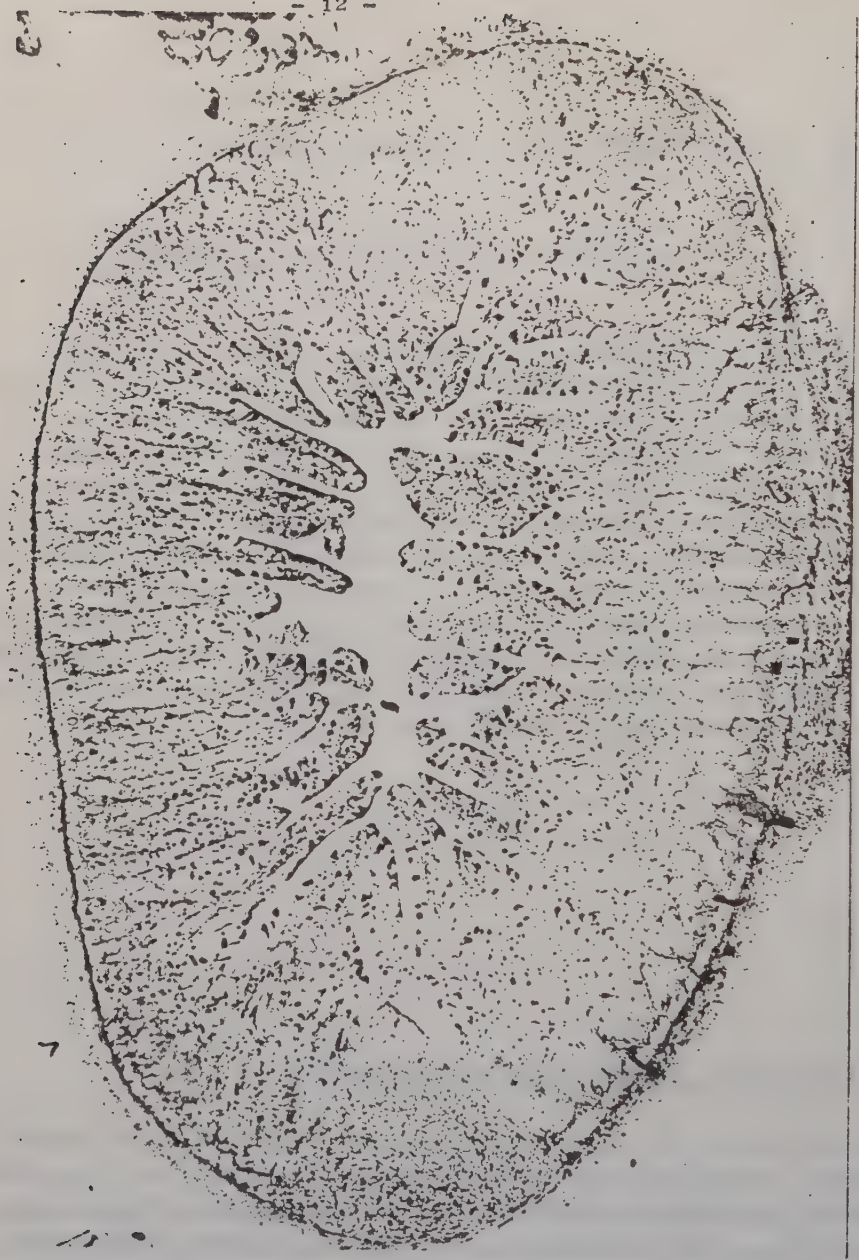

Abb. 4 : Ileum im Querschnitt (lichtoptisch 36 : 1 ; Optik :Zeiss-Ultraphot II mit Luminar)

Abb. 5 : Detailausschnitt mit Zotten und Krypten im Ileum bei stärkerer , lichtoptischer Vergrößerung (Optik: Zeiss-Ultraphot mit Luminar)

Sie sind jedoch bei genauerer Analyse eher blattförmig, wie aus anderen Untersuchungen hervorgeht (KULENKAMPFF, 1970). Dabei stehen die"Blattflächen" quer zur Achse des Dünndarmes.

Die Oberflächenanalyse der lichtoptischen Schnitte führt zu Werten, von denen eine Reihe in Tab. 1 beispielhaft für die Untersuchung am Präparat herausgegriffen ist. Tab. 2 verzeichnet die in der weiteren Rechnung benutzten Mittelwerte $\bar{M}$ für alle untersuchten Darmabschnitte. In Tab. 3 werden als Ergänzung zur Oberflächenanalyse die "Trefferzahlen" auf Zotten wiedergegeben. Tab. 4 enthält den Anteil von Becherzellen an der Zottenoberfläche. Er geht in die weitere Rechnung ein, weil die Becherzellen keinen Mikrovillibesatz haben und nicht zur Oberflächenvergrößerung beitragen. Das Einsetzen der Werte in Formel (1) und die Berechnung von S_V/S_R führt zu den Werten für die Oberflächenvergrößerung der Tab. 11 (erste Spalte).

4. Ergebnis der elektronenoptischen Untersuchung

Das Dünndarmepithel mit dem Bürstensaum wird in bekannter Weise dargestellt (Abb. 6). Anordnung und Bau der Mikrovilli unterliegen Schwankungen. Hauptsächlich in den Krypten stehen die Mikrovilli aufgelockert (Abbn. 9 und 10). Schleimzellen bilden keine Mikrovilli)Abbn. 6, 9 und 11, Bereich B). Insgesamt überwiegen diejenigen Bereiche, welche im Querschnitt hexagonal, dichte Packungen der Mikrovilli zeigen (Abb. 8). Die Länge dieser Fortsätze kann von Zelle zu Zelle und selbst im Bereich einer Zelle variieren (Abb. 6, Abschnitt A). Längsgeschnittene Mikrovilli sind von einer kontinuierlichen Zellmembran umgeben (Abb. 6, vgl. Bereich C mit Bereich D; Abb. 7), welche halbkugelförmig in das Darmlumen hineinragt (Abb. 7). Auf Querschnitten erscheinen die Mikrovilli annähernd kreisrund, wobei der Durchmesser geringfügig variiert (Abb. 8).

Abb. 6 : Jejunumepithel. Im Bereich der Zelle A variieren die Mikro
villilängen beträchtlich. B... Becherzelle. Bei C sind Mikrovilli
exakt längs, bei D schräg getroffen. Elektronenoptisch 2.600 : 1.

Abb. 7 : Längsgeschnittener Mikrovillisaum im Jejunum. Elektronenoptisch 8.000 : 1.

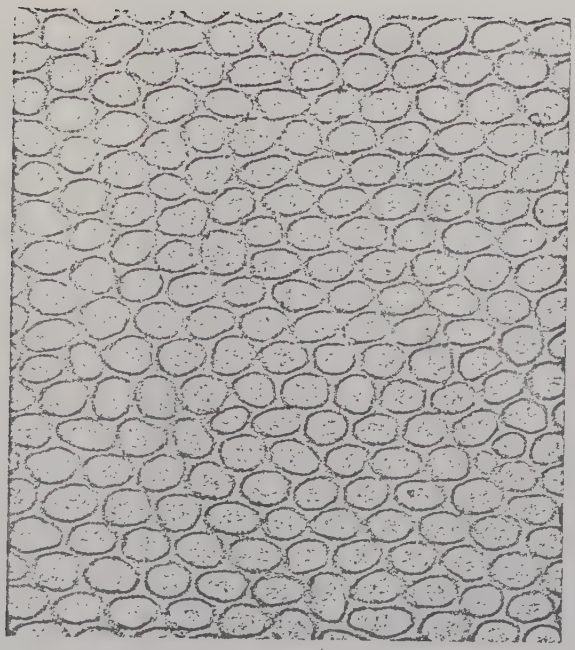

Abb. 8 : Querschnitt durch Mikrovilli im Jejunum. Elektronenoptisch 20.000 : 1.

Abb. 9 : Lockerer Bürstensaum in einer Krypte. Drei Becherzellen (B) grenzen direkt an das Lumen. Elektronenoptisch 2.600 : 1.

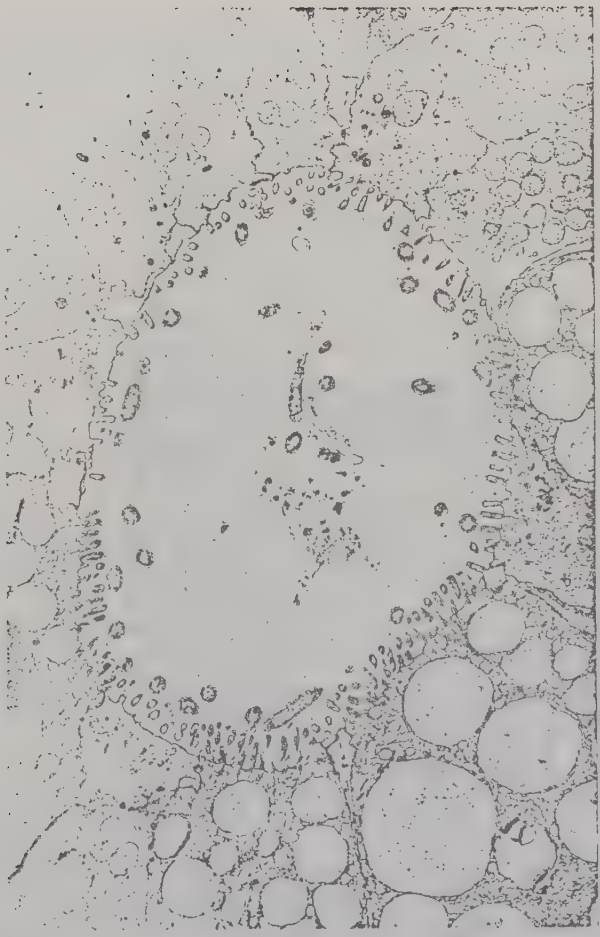

Abb. 10 : Lockerer Bürstensaum in einer Krypte. Elektronenoptisch 2.600 : 1.

Abb. 11 : Eine Becherzelle (B) unterbricht den Bürstensaum. Im Bereich (E) ist der Bürstensaum aufgelockert. Elektronenoptisch 2.600 : 1.

Als Teilergebnis der morphometrisch-elektronenoptischen Auswertung sind in Tab. 5 die mittleren Mikrovillihöhen h aufgeführt. Wie aus den Fehlern hervorgeht, streuen die einzelnen Meßwerte beträchtlich. dabei scheint eine Beziehung zwischen Mikrovillilänge und Lokalisati an der Zotte zu bestehen. Bei den gesunden Tieren (Ratte I und II) wurden die längsten Mikrovilli an den Zottenspitzen, die kürzesten in den Krypten gefunden. Die Längenabnahme von den Spitzen zu den Krypten beträgt etwa 50 %. Ein typisches Diagramm für diese Verkürzu ist in Abb. 12 wiedergegeben. Das vorliegende Material ist zu begrenzt, um die exakte Länge der Mikrovilli auf der Zottenspitze ("villous crest", MERRILL et al., 1967) sicher zu erfassen. Man kann jedoch feststellen, daß in keinem Präparat die Mikrovilli der Zottenspitze kürzer sind als in den tieferen Bereichen der Zotte ("midvillous area", Krypten). Bei den anämischen Ratten III und IV ist die Längenzunahme der Mikrovilli von den Krypten zu den Zottenspitzen durchschnittlich weniger ausgeprägt. Ein typisches Diagramm gibt Abb. 13. Tab. 6 verzeichnet die ermittelten Radien r der Mikrovilli- Tab. 7 die Rechengrößen 1. Die Konstanz der Mikrovilliradien r in de verschiedenen Dünndarmabschnitten ist bemerkenswert. Die anämischen Ratten III und IV haben allgemein dickere und längere Mikrovilli.

5. Diskussion

1888 berechnete R. HEIDENHAIN am Dünndarm des Hundes die Oberflächenvergrößerung durch Zotten. Er bestimmte näherungsweise die Maße dieser Differenzierung und ermittelte ihre Gesamtzahl im Dünndarm (1,4 Millionen Zotten). Daraus leitete er eine 23-fache Oberflächenvergrößerung durch Zotten ab (Tab. 8). In neueren Oberflächenuntersuchungen bei der Ratte bedient man sich zum Teil ähnlicher geometrischer Modelle als Rechengrunglage(WOOD, 1944; FISHER und PARSONS, 1950; WILSON, 1962; SCHMIDT, 1965; BOYNE, 1966).

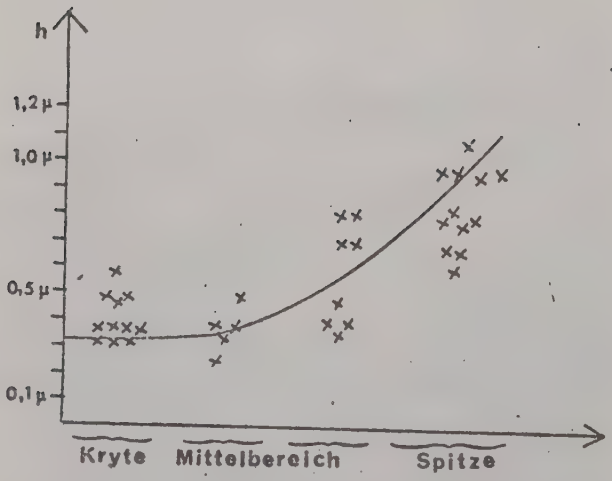

Abb. 12 : Diagramm zum Vergleich der Mikrovillilängen bei verschiedenen Positionen an der Zotte. Gesundes Tier, 36 Einzelmessungen.

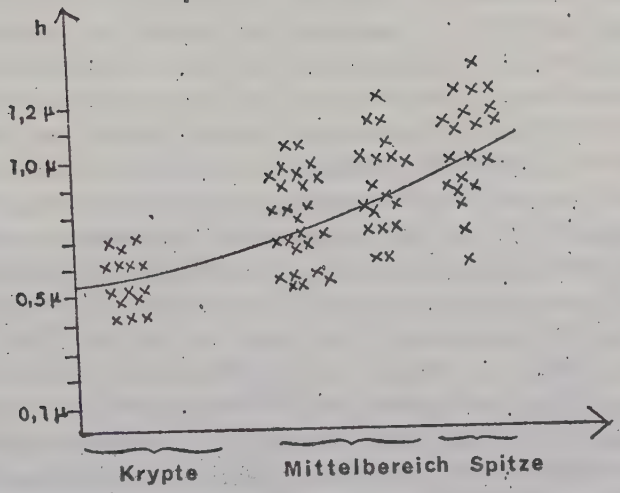

Abb. 13 : Diagramm wie in Abb. 12. Anämisches Tier, 78 Einzelmessungen.

Dagegen werden in der Untersuchung von GEBAUER (1970) und in der vorliegenden Arbeit neuartige morphometrische Verfahren angewendet, welche im wesentlichen auf den Vorarbeiten von HENNIG (1956) beruhen. In Tab. 8 werden die Untersuchungsergebnisse der zitierten Autoren verglichen. Das eigene Resultat von 300 cm^2 bzw. 350 cm^2 stimmt gut mit GEBAUER (1970) überein, wenn man berücksictigt, daß die eigenen Versuchstiere mit einem Gewicht von 220g wesentlich leichter als die ca. 300g schweren Tiere von GEBAUER waren. HEIDENHAIN (1888), WILSON (1962, nach VERZÁR) und SCHMIDT (1965) legen dazu keine Daten vor. Wie das eigene Resultat ausweist (vgl. Tier I und Tier II), müssen zudem beträchtliche physiologische Schwankungen in Betracht gezogen werden. WOOD (1944), FISHER und PARSONS (1950) und neuerdings ALTMANN und LEBLOND (1970) weisen generell auf Strukturunterschiede zwischen Duodenum , Jejunum und Ileum hin. Auch in der vorliegenden Untersuchung variiert die Oberflächenvergrößerung je nach Nähe zum Pylorus, wie man aus den Details der Tab. 8 erkennt. Die deutliche Abnahme der Dünndarmoberfläche zum Colon bringt andere Gefügeänderungen mit sich, wie die unterschiedliche Relation $\overline{M}/\overline{V}$ (Oberflächenintensität) zeigt. In der Relation $\overline{M}/\overline{V}$ setzt man die freien, an das Lumen grenzenden Oberflächen in Beziehung zu den jeweils von ihnen bedeckten Zottenvolumina (Tab. 9). Bei den gesunden Ratten I und II wurde also auch die Oberflächenintensität vom Duodenum zum Ileum abnehmend gefunden. Die Oberflächenintensität gestattet unter Umständen Rückschlüsse auf die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion der verschiedenen Dünndarmabschnitte. Die anämischen Ratten III und IV fallen aus dem Rahmen. Ihre Strukturen sind stark pathologisch verändert.

GEBAUER (1970) untersuchte die Schleimzellen und fand einen 35 % igen Volumenanteil am Zottengewebe. Infolge ihres becherförmigen Baues fallen sie allerdings als Oberflächenbestandteile der Zotten weit weniger ins Gewicht. Sie nehmen nach den eigenen Ergebnissen durchschnittlich nur 4 % der freien Oberfläche ein (Tab. 4).
GRANGER und BAKER (1950) haben als erste detaillierte Messungen von Mikrovillidurchmessern und- längen sowie eine Abschätzung der mikrovillären Oberflächenvergrößerung vorgelegt.

In Tab. 10 werden ihre Ergebnisse denjenigen anderer Autoren sowie den eigenen Befunden gegenübergestellt. - Bereits DALTON (1951) hat darauf hingewiesen, daß die Mikrovillilängen je nach ihrer Lokalisation im Dünndarm variieren. GRANGER und BAKER (1950) geben für das Ileum der Ratte andere Mikrovillilängen an als PALAY und KARLIN (1959) für das Jejunum. Die eigenen Untersuchungen legen dazu ausführlichere Daten vor. Vor allem werden mehrere Dünndarmabschnitte beim gleichen Tier untersucht. Zwischen den Ratten I und II sind beträchtliche Unterschiede zu verzeichnen. In diesen Grenzen stimmt das eigene Ergebnis etwa mit den Ergebnissen von GRANGER und BAKER (1950) sowie PALAY und KARLIN (1959) überein. Ein Vergleich mit anderen Spezies zeigt, daß die Mikrovilliabmessungen auch bei Mensch, Maus und Goldhamster im gleichen Größenbereich liegen.- Wie oben bereits angeführt, sind neben den Längenveränderungen der Mokrovilli im Verlauf des Darmes Längenunterschiede im Bereich der einzelnen Zotten zu beobachten. So teilten GRANGER und BAKER (1950) eine Längenzunahme der Mikrovilli von den Krypten zu den Zottenspitzen mit. Sie geben für das Ileum Wrte zwischen 0,16 und 1,0 µ an. Etwa gleichgroße Schwankungen waren in unseren Präparaten ebenfalls zu beobachten. Ein ähnliches Ergebnis gibt DALTON (1951) für die Maus und BROWN (1962) für das menschliche Jejunum an. Bei Goldhamstern wurden von BERGENER (1962) geringere Zunahmen festgestellt. Von MERRILL et al. (1967) wurde am heranwachsenden Meerschweinchen beobachtet, daß die Mikrovilli in der Mittelzone der Zotten ("midvillous area") ihre größte Länge erreichen. Auf der Zottenspitze ("villous crest") waren demgegenüber verkürzte Mikrovilli vorhanden. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Tiere ergab sich kein Anhalt für gleichartige Verhältnisse bei der Ratte.

Bei den Durchmessern der Mikrovilli liegen die eigenen Werte beträchtlich über den Werten von GRANGER und BAKER (1950) sowie PALAY und KARLIN (1959). Allerdings benutzten PALAY und KARLIN für die Berechnung der Oberflächenvergrößerung einen offensichtlich abgerundeten, größeren Wert- nämlich 0,1 µ anstelle des angegebenen Meßwretes von 0,07 µ (Tab. 10).

In beiden Arbeiten wurde die gleiche Fixationsmethode wie in der vorliegenden Untersuchung verwendet. Bei den eigenen Präparaten fällt auf, daß der Durchmesser der Mikrovilli nicht von der Lokalisation im Dünndarm abhängt, sondern überall relativ konstant gefunden wird. Mehrere Autoren haben beobachtet, daß mit Zunahme der Mikrovillilängen zu den Zottenspitzen hin eine Abnahme ih rer Durchmesser einhergehe, so daß das Mikrovillilumen in gewissen Grenzen erhalten bliebe (GRANGER und BAKER , 1950; PALAY und KARLIN, 1959; BROWN, 1962, für das menschliche Jejunum). Diese Variation ist in dem vorliegenden, eigenen Material nicht vorhanden. Die Verteilung der Mikrovillidurchmesser ist in den Krypten, den Mittelzonen und auf den Spitzen der Zotten die gleiche; einzelne Mikrovilli können allerdings beträchtlich von den Mittelwerten abweichen. Die Mikrovillidurchmesser anderer Spezies (Mensch, Maus, Goldmamster) liegen nach der Literaturangabe in der Größenordnung der Werte für die Ratte.

GRANGER und BAKER (1950) sowie PALAY und KARLIN (1959) haben den Flächenzuwachs durch Mikrovilli auf 30 : 1 bzw. 24 : 1 abgeschätzt. Die von uns gefundenen Werte liegen zum Teil beträchtlich niedriger und zeigen, daß man je nach Lokalisation im Dünndarm differenzieren muß (Tab. 11). Die Oberflächenvergrößerungen S_V/S_R durch Villi, S_M/S_V durch Mikrovilli, sowie S_M/S_R als Endvergrößerung sind jeweils im Duodenum am größten und im Ileum am kleinsten. Analog verändert sich, wie schon bemerkt, die Relation Oberfläche/Zottenvolumen ("Oberflächenintensität"). Diese Datails geben weitere Hinweise auf funktionelle Unterschiede zwischen Duodenum, Jejunum und Ileum. - Aus den Faktoren der Oberflächenvergrößerung ließ sich in Kenntnis der Dünndarmdurchmesser an den betrachteten Stellen (Abschnitt A,B,C) der Gesamtlänge des Dünndarmes sowie des Anteils der Schleimzellen ein Näherungswert für den Dünndarm der Ratten I und II berechnen. Er betrug ca. 6.900 cm^2 bzw. 6.700 cm^2. Es wird deutlich, daß trotz Verwendung abstammungs- und gewichtsgleicher Tiere durchaus Größenunterschiede auftreten können. Darauf ist in diesem Zusammenhang noch nicht hingewiesen worden. Man könnte diskutieren, in welchen Grenzen Aufzuchtbedingungen (z.B. inapparente Krankheiten) und konstitutionelle Merkmale überhaupt standardisierbar sein können.

Außerdem könnten unterschiedliche physiologische Zustände des Darmes z,Z. der Probeexcisionen von Einfluß auf die Morphologie sein. In diesem Zusammenhang vermuten GRANGER und BAKER (1950), daß Hunger sowie Nahrungsaufnahme die Dünndarmmorphologie beienflussen müßten. Ähnliche Hinweise finden sich bei BROWN (1969), RUSKA (1960) und MILLINGTON und FINEAN (1962) unter Bezug auf unterschiedliche Milieubedingungen. Aus der Arbeit von MERRILL et al. (1959) werden die morphologischen Darmveränderungen durch den Alterungsprozeß deutlich. Unsere Teilresultate bei den kranken Tieren (Ratte III und IV) weisen gleichfalls auf die Variabilität der Dünndarmstrukturen je nach Umwelteinflüssen hin. Zusammenfassend muß betont werden, daß Befunde also nur mit großen Einschränkungen verallgemeinert werden dürfen.

Das Gewicht der vorgelegten Resultate beruht dabei einerseits auf der morphometrischen Methodik, andererseits auf der kombinierten licht- und elektronenoptischen Untersuchung vergleichbarer Tiere, wozu datailliertes Material aus verschiedenen Darmabschnitten und Zottenbereichen vorgelegt wird. Es wird deutlich, daß die Anwendung morphometrischer Methoden bei solchen Fragestellungen genauere und bessere reproduzierbare Angaben zuläßt, als es rein morphologischen Beschreibungen möglich ist.

Beim Entnehmen, Fixieren und Einbetten der Objekte ist stets mit Veränderungen des intravitalen Zustandes zu rechnen (SITTE, 1967).- Im Rahmen der vorliegenden Arbeit entsteht eine weitere Unsicherheit durch die begrenzte Anzahl von Probeexcisionen pro Ratte. Sowohl in der lichtoptischen wie in der elktronenoptischen Untersuchung zwingt der Arbeitsaufwand morphometrischer Verfahren zur Beschränkung auf eine relativ geringe Materialmenge. Über die Dünndarmstruktur zwischen den untersuchten Abschnitten lagen keine Informationen vor. Es wurde daher für die Berechnung angenommen, daß die Darmstruktur sich kontinuierlich zwischen den untersuchten Teilen (Abschnitt A, B und C) ändere. Tab. 1 zeigt aber, daß schon innerhalb relativ dünne Schichten beträchtliche Strukturunterschiede vorkommen können. Daher läßt sich im Einzelfall nicht sicher entscheiden, ob die Unterschiede

der Meßwerte zwischen Ratte I und II zufällige Streuungen darstellen oder tatsächlich biologisch bedingt sind. Die im Rahmen der Untersuchung gebildeten Mittelwerte (lichtoptische Oberflächenauswertung, Mikrovillilängen und - radien) sowie der Wert für die Dünndarmlänge führen zwangsläufig zur Unterdrückung der vorhandenen Streuungen im Endresultat. Weiterhin bleibt zu berücksichtigen, daß unbekannt ist, ob die Dünndarmsegmente in kontrahiertem oder nicht kontrahiertem Zustand vorliegen. Es ist auch nicht bekannt, welche Zusammenhänge zwischen der Kontraktion des Darmes und seiner inneren Oberfläche bestehen könnte. Verglichen mit diesen Unsicherheitsfaktoren ist der Fehler, welchen man durch Vernachlässigungen der blattförmigen Struktur der Zotten machen kann, von geringem Einfluß. Das gleiche gilt von der Vernachlässigung der aufgelockerten Bürstensaumstruktur in den Krypten. - Die Verwendung eines 1 cm weiten Koordinatenrasters anstelle eines engmaschigeren Netzes beim vorgegebenen Abbildungsmaßstab 74,5 : 1 sowie die Umzeichnung auf Folien lassen nur unwesentliche Fehler zu, deren Größe exemplarisch untersucht und abgeschätzt wurde.

Legt man für die Berechnung der Einzelfehler die Gaußsche Methode der kleinsten Quadrate für die mittleren Fehler $x = \pm\sqrt{\frac{vv}{n(n-1)}}$ der Einzelergebnisse zugrunde und addiert die hieraus erhaltenen Fehler der Einzelergebnisse, so ergibt sich ein theoretisch möglicher Gesamtfehler des Endresultates von etwa $\pm$ 20 %. Man darf jedoch davon ausgehen, daß nicht alle Einzelfehler gleichsinnig wirken und errechnet dann nach dem Gaußschen Fehlerfortpflanzungsgestz einen whrscheinlichen Fehler von $\pm$ 8 %. In diesem Fehler sind die methodischen Fehler durch die Fixation, Präparation und Einbettung nicht berücksichtigt. Ein Vergleich der Osmiumfixation mit der Glutaraldehydfixation zeigt, daß diese Faktoren einen meßbaren, methodischen Fehler einführen, der an dieser Stelle jedoch nicht zu diskutieren ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die am Licht- und Elektronenmikroskop durchgeführte morphometrische Arbeit bei einer standardisierten Objektpräparation Aussagen ermöglicht, deren Gewicht

die bislang vorliegenden Resultate übertrifft. Daten dieser Art können sowohl in der vergleichenden Morphologie wie in der Physiologie, Pharmakologie und Pathologie wesentliche Grundlagen und Aufschlüsse erbringen.

TABELLE 1

Lichtoptische Untersuchung: Zahlen M der Schnittpunkte zwischen der Grenzlinie, welche im zweidimensionalen Schnittbild der Zottenoberfläche entspricht, und dem Rasternetz. Messungen bei der Ratte I im Abschnitt A. Abbildungsmaßstab der vermessenen Aufnahmen 74,5 : 1 - Gitterkonstante a = 1 cm

	Schnittpunktezahl m. horizontalen Koordinaten (71 ° gegen Vorzugsrichtung)	Schnittpunktezahl m. vertikalen Koordinaten (19° gegen Vorzugsrichtung)	Mittlere Zahl d. Schnittpunkte M
Präp. Nr. 1:	185	151	168
Präp. Nr. 16:	227	160	193,5
Präp. Nr. 55:	221	176	198,5
Präp. Nr. 56:	242	200	221
Präp. Nr. 57:	246	168	207
Präp. Nr. 60:	276	187	231
Präp. Nr. 71:	276	230	253
Präp. Nr. 82:	300	227	263
Präp. Nr. 92:	294	234	264
Präp. Nr. 95:	289	234	261
Präp. Nr. 99:	302	215	258

$\bar{M} = 229 \pm 4{,}6\ \%$

TABELLE 2

Lichtoptische Untersuchung: Mittelwerte $\overline{M}$ bei den Ratten I, II, III und IV. Abbildungsmaßstab und Gitterkonstante a beim Ausmessen wie in Tab. 1 angegeben.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	229 (±4,6%)	187 (±2,2%)	157 (±1,3%)
Ratte II	184 (±2,3%)	167 (±1,6%)	151 (±1,4%)
Ratte III	128 (±1,2%)	-	155 (±1,9%)
Ratte IV	143 (±2,5%)	141 (±1,1%)	-

TABELLE 3

Lichtoptische Untersuchung: Mittlere Trefferzahl $\overline{V}$ auf das Zottengewebe zur Volumenanalyse nach der Treffermethode. Abbildungsmaßstab und Gitterkonstante a beim Ausmessen wie in Tab. 1 angegeben.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	199	189	140
Ratte II	172	137	152
Ratte III	151	-	183
Ratte IV	149	175	-

TABELLE 4

Elektronenoptische Untersuchung: Anteil von Becherzellen an der Dünndarmoberfläche. In den Klammern wird die Länge des jeweils vermessenen Bürstensaumabschnittes in den zweidimensionalen Elektronenmikrographien unter Vernachlässigung der Mikrovillistruktur angegeben.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	4,8% (1.200 µ)	3,0% (1.240 µ)	4,5% (720 µ)
Ratte II	4,5% (930 µ)	4,2% (1.000 µ)	3 % (680 µ)
Ratte III	5,2% (820 µ)	-	4 % (650 µ)
Ratte IV	1,2% (830 µ)	3,7% (640 µ)	-

TABELLE 5

Elektronenoptische Untersuchung: Mittlere Zylinderhöhen h der Mikrovilli. In den Klammern jeweils die Anzahl der vorgenommenen Einzelmessungen an exakten Längsschnitten der Mikrovillistruktur.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	0,91 µ ± 4% (46)	0,73 µ ± 2,6% (74)	0,59 µ ± 5,7% (36)
Ratte II	1 µ ± 4,8 % (33)	0,89 µ ± 3,7% (48)	0,74 µ ± 4,8% (60)
Ratte III	0,81 µ ± 3% (85)	-	0,56 µ ± 2,8% (56)
Ratte IV	0,65 µ ± 3,8% (72)	0,65 µ ± 3,8% (58)	-

TABELLE 6

Elektronenoptische Untersuchung: Mittlere Radien $\bar{r}$ der Mikrovilli. In Klammern die Zahl der jeweils vermessenen Mikrovilli.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	0,066µ±4% (90)	0,061µ±2,7% (120)	0,066µ±2,8% (11)
Ratte II	0,066µ±1,6% (210)	0,066µ±2,2% (140)	0,066µ±8% (25)
Ratte III	0,066µ±1,5% (30)	-	0,073µ±2,1% (60)
Ratte IV	0,069µ±6,2% (30)	0,073µ±2,6% (35)	-

TABELLE 7

Elektronenoptische Untersuchung: Meßwerte l zum Berechnen der Oberflächenvergrößerung durch die Mikrovilli an Hand eines geometrischen Modelles. Vgl. Text.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	0,144µ±4%	0,133µ±2,7%	0,144µ±2,8%
Ratte II	0,144µ±1,6%	0,144µ±2,2%	0,144µ±8%
Ratte III	0,144µ±1,5%	-	0,159µ±2,1%
Ratte IV	0,149µ±6,2%	0,159µ±2,6%	-

TABELLE 8

Vergleichende Literaturübersicht zum Ergebnis der lichtoptischen Untersuchung und der daraus abgeleiteten Oberflächenvergrößerung durch die Zottenstruktur.

Autoren	Absolute Oberflächengröße für den ganzen Dünndarm	Relative Oberflächenvergrößerung durch Zottenstruktur S_V/S_R
HEIDENHAIN, 1888 (Hund)	-	23 : 1
WILSON, 1962 (Mensch)	-	10 : 1
SCHMIDT, 1965 (Mensch)	-	6 : 1
WOOD, 1944 (Ratte)	ca. 540 cm^2	-
FISHER und PARSONS, 1950 (Ratte)	498 cm^2	-
BOYNE, 1966 (lakt. Ratte)	484 cm^2	-
GEBAUER, 1970 (Ratte)	ca. 395 cm^2	-
eigene Arbeit (Ratte)	Tier I: ca. 350 cm^2 ($\pm$ 3%)	A 8,6 : 1 B 7,2 : 1 C 6,4 : 1
	Tier II: ca. 300 cm^2 ($\pm$ 2%)	A 7,2 : 1 B 7,6 : 1 C 5,9 : 1

TABELLE 9

Lichtoptische Untersuchung: Relation der Zottenoberfläche zum Zottenvolumen $\overline{M}/\overline{V}$ zum Berechnen der "Oberflächenintensität". Vgl. Text.

	Abschnitt A	Abschnitt B	Abschnitt C
Ratte I	1,62	1,36	1,33
Ratte II	1,40	1,42	1,22
Ratte III	1,04	-	1,15
Ratte IV	1,16	1,06	-

TABELLE 10

Vergleichende Literaturübersicht zum Ergebnis der elektronenoptischen Untersuchu
Es werden Länge, Durchmesser sowie Dichte der Mikrovilli und die Oberflächenver-
größerung S_M/S_V angegeben.

Autoren	M i k r o v i l l i -			Oberfläche vergrößeru durch Mikr villi S_M/S_V
	-länge h + r	-durchmesser d	-dichte D_M	
Mensch				
BROWN, 1962 (Jej.)	0,67 - 1,36 µ	0,08 - 0,15 µ	28 - 57 %	-
Maus				
WEISS, 1955 (Duo.)	2,0 µ	0,3 µ	-	-
ZETTERQVIST, 1956 (Jej.)	0,91 µ	0,1 µ	35 %	14 : 1
DALTON, 1951	0,9 - 0,44 µ	-	-	-
Goldhamster				
BERGENER, 1962 (Duo.)	1,08 µ (0,78 - 1,27)	0,19µ (0,13 - 0,23)	77% (72 - 80)	26 : 1 (41 : 1 bis 15 : 1)
BERGENER, 1962 (Jej.)	1,44 µ (0,96 - 1,58)	0,19µ (0,14 - 0,21)	83 %	38 : 1
Ratte				
GRANGER und BAKER, 1950 (Il.)	0,62 µ (0,16 - 1,0)	0,08µ (0,04 - 0,1)	-	30 : 1
PALAY und KARLIN, 1959 (Jej.)	1,0 µ	0,07 µ	60 %	24 : 1
MILLINGTON und FINEAN, 1962 (Jej.)	-	0,086 - 0,1 µ	-	-
eigene Arbeit:				
I A (Duo.)	0,98 µ (± 4 %)	0,13 µ (± 4 %)	ca. 75%	22 : 1
I B (Jej.)	0,79 µ (± 2,6%)	0,12 µ (± 2,7%)	"	19,5 : 1
I C (Il.)	0,66 µ (± 5,7%)	0,13 µ (± 2,8%)	"	15 : 1
II A (Duo.)	1,07 µ (± 4,8%)	0,13 µ (± 1,6%)	"	24 : 1
II B (Jej.)	0,96 µ (± 3,7%)	0,13 µ (± 2,2%)	"	21,6 : 1
II C (Il.)	0,80 µ (± 4,8%)	0,13 µ (± 8 %)	"	18,5 : 1

TABELLE 11

Zusammenfassung der eigenen licht- und elektronenoptischen Untersuchungen. Es wird die Oberflächenvergrößerung durch Villi S_V/S_R und die weitere durch Mikrovilli S_M/S_V angegeben und daraus ein Totalfaktor S_M/S_R berechnet. Für die lichtoptisch und die elektronenoptisch erfaßbare Gesamtoberfläche des Rattendünndarmes werden Berechnungsergebnisse vorgelegt.

	Oberflächenvergrößerung durch Villi S_V/S_R	Oberflächenvergrößerung durch Mikrovilli S_M/S_V	Resultierende Oberflächenvergrößerung S_M/S_R	Lichtoptisch erfaßbare Dünndarmoberfläche	Oberfläche d. Dünndarmes unter Berücksichtigung der Ultrastrukt
Tier I A	8,6 : 1	22 : 1	189 : 1	ca. 351 cm^2	ca. 6 940 cm^2
Tier I B	7,2 : 1	19,5 : 1	140 : 1		
Tier I C	6,4 : 1	15 : 1	96 : 1		
Tier II A	7,2 : 1	24,1 : 1	177 : 1	ca. 305 cm^2	ca. 6 740 cm^2
Tier II B	7,6 : 1	21,6 : 1	164 : 1		
Tier II C	5,9 : 1	18,5 : 1	109 : 1		
Tier III A	5,6 : 1	19,3 : 1	108 : 1	———	———
Tier III C	5,3 : 1	19,3 : 1	102 : 1		
Tier IV A	6,1 : 1	16,6 : 1	102 : 1	———	———
Tier IV B	5,4 : 1	21,5 : 1	116 : 1		

Literaturverzeichnis

ALTMANN,G.G., LEBLOND,C.P.: Factors influencing villus size in the smal intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segments. Amer.J.Anat. 127, 15 - 36 (1970)

ASHWORTH,C.T.: The fine structural localisation of adenosine triphosphatase in the small intestine, kidney and liver of the rat. J.Cell Biol. 17, 1-19 (1963)

BARGMANN,W., SCHEFFLER,A.: Über den Saum des menschlichen Darmepithels. Z.Zellforschg. 33, 5 -13 (1943)

BERGENER, M.: Die Feinstruktur des Dünndarmepithels während der physiologischen Milchresorption beim jungen Goldhamster. Z.Zellforschg. 57, 428-475 (1962)

BOYD,C. A.R., PARSONS, D.S.: The fine structure of the microvilli of isolated brush borders of intestinal epithelial cells. J.Cell Biol 41, 646-651 (1969)

BOYNE,R.,FELL,B.F., ROBB,I.: The surface area of the intestinal mucosa in the lactating rat. J. Physiol., Lond. 183, 570-575 (1966)

BRETTAUER,J., STEINACH,S.: Untersuchungen über das Zylinderepithelium der Darmzotten und seine Beziehung zur Fettresorption. Sitzungsber. Akad.Wiss.Wien, Mathem.Nat.Wiss.Kl. 23, 303 (1857)

BROWN,A.L.: Microvilli of the human jejunal epithelial cell. J.Cell Biol. 12, 623-628 (1962)

BRUNSER,O., LUFT,J.: Fine structure of the apex of absorptive cells from rat small intestine. J.Ultrastr. Res. 31, 291-311 (1970)

CARDELL,R.R., BADENHAUSEN,S., PORTER,K.R.: Intestinal triglyceride absorption in the rat. J.Cell Biol. 34, 123-157 (1967)

CLARK,S.L.: The ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice . J. biophys.biochem.Cytol. 5, 41-51 (1959)

DALTON,A.J.: Electron micrography of epithelial cells of the gastro-intestinal tract and pancreas. Amer.J.Anat. 89, 109- 135 (1951)

__ ,KAHLER,H., STRIEBICH,M.J., LLOYD,B.: Fine structure of hepatic, intestinal and renal cells of the mouse as revealed by the electron microscope. J.nat.Cancer Inst. 11, 439- 461 (1950)

EICHHOLZ,A., CRANE,R.K.: Studies on the organisation of the brush border in intestinal epithelial cells. J.Cell Biol.26, 687-693 (1965)

FISHER,R.B., PARSONS,D.S. : The gradient of mucosal surface area in the small intestine of the rat. J.Anat. 84, 272- 282 (1950)

FORSSMANN,W.G., ORCI,L., PICTET,R.,RENOLD,A.E., ROuillier,C.: The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. An electron microscopic study. J.Cell Biol. 40, 692-716 (1969)

FORTH,W., ANDRES,H.: Methode zur Erzeugung eines Eisenmangels bei Ratten Arzneimittelforschung 19, 363-364 (1969)

FUNKE,O.: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. II. Durchgang des Fettes durch das Darmepithel. Z.wiss. Zool., 7, 315 (1856)

GEBAUER,G.: Quantitative Untersuchungen am Darmkanal der weißen Ratte. Inaug.Diss., Med. Fak., Univ. d.Saarlandes, Homburg (1970)

GRANGER, G., BAKER,R.F.: Electron microscope investigation of the striated border of the intestinal epithelium. Anat. Rec. 107, 423-441 (1950)

HARTMAN,R.E.,SMITH,R.B.W., HARTMAN,R.S., BUTTERWORTH,C.E., MOLESWORTH, J.M.: The electron microscopy of human intestinal epithelium obtained with the Crosby intestinal biopsy capsule. J.biophys.biochem. Cytol. 5, 171-173 (1959)

HEIDENHAIN,R.: Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflügers Arch. 43, Supplem., 1-103 (1888)

HENLE,J.: Symbolae ad anatomiam villorum intestinalium imprimis eorum epithelii et vasorum lacteorum. Berlin (1837)

HENNIG,A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich. Mikroskopie 11, 1-20 (1956)

ITO,S.: The enteric surface coat an cat intestinal microvilli. J.Cell Biol. 27, 475-493 (1965)

KÖLLIKER,A.: Nachweis eines besonderen Baues der Zylinderzellen des Dünndarmes der zur Fettresorption in Bezug zu stehen scheint. Verh. Physik.Med.Gesell. Würzburg 6, 253 (1856)

KULENKAMPFF,H.: Persönl. Mitteilung (1970)

LORON,M.R., ALTHAUSEN,T.L.: Cellular proliferation of intestinal epithelia in the rat, two months after partial resection of the ileum. J.Biophys.biochem.Cytol. 7, 667-673 (1960)

MERRILL,T.G.,SPRINZ,H., TUSIMIS,A.J.: Changes of intestinal absorptive cells during maturation. An Electron microscopic study of prenatal postnatal and adult guinea pig ileum. J.Ultrastr. Res. 19, 304-327 (1967)

MILLINGTON,P.F.: Comparison of the thickness of the lateral wall membra and the microvillous membrane of intestinal epithelial cells from rat and mouse. J.Cell Biol. 20, 514- 518 (1964)

__ ,FINEAN,J.B.: Electron microscope studies of the structure of the microvilli on principal epithelial cells of rat jejunum after treament in hypo- and hypertonic saline. J. Cell Biol. 14, 125-141 (1962)

MORGENSTERN,E.: Vergleichende lichtoptische Untersuchungen im Rahmen elektronenmikroskopischer Arbeiten an ultradünnen Schnitten. II. Färbe-Methoden. Mikroskopie 25, 250-260 (1969)

PALAY,S.L., KARLIN,L.J.: An electron microscopic study of the intestinal villus. J.biophys. biochem.Cytol. 5, 363-372 (1959)

PATZELT,V.: Der Darm. In: v. MÖLLENDORFF: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 5,1- 404, Springer-Verlag, Berlin (1936)

REYNOLDS,E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J.Cell Biol. 17, 208-211 (1963)

RUSKA,C.: Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhaltes. Z.Zellforschg. 52, 748-778 (1960)

SCHMIDT,W.: Morphologische Grundlagen der enteralen Resorption. Arch. exp. Path. Pharmakol. 250, 177-191 (1965)

SELZMANN,H.M.: Paneth cell granule of mouse intestine. J.Cell Biol. 15, 136-140 (1962)

SITTE,H.: Morphometrische Untersuchungen an Zellen. In: WEIBEL,E.R., ELIAS,H. (Hrsg.): Quantitative Methoden in der Morphologie. Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg- New York, 167-198 (1967)

___ Mikrofräse zum Bearbeiten von Kunststoffblöcken für die Ultramikrotomie. In: BOCCIARELLI,D.S. (Edit.): Electron Microscopy 1968 Proc. 4th.Europ. Conf., Rome. Vol.II, 40,45 (1968)

SJÖSTRAND,F.S.: The ultrastructure of the plasma membrane of columnar epithelial cells of the mouse intestine. J. Ultrastr. Res. 8, 517-542 (1963)

TRIER,J.S.: Studies on small intestinal crypt epithelium. J.Cell Biol. 18, 599-621 (1963)

WEIBEL,E.R.: Morphometry of the human lung. III. Principles and methods of morphometry (pp.9- 39), Springer- Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963a)

— Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. Lab. Invest. 12, 23-38 (1963)

— , ELIAS,H.(Hrsg.): Quantitative Methoden in der Morphologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967)

— , KISTLER,G.S, SCHERLE,W.F.: Practical stereological methods for morphometric cytology. J.Cell Biol. 30, 23-39 (1966)

WEISS,J.M.: The role of the Golgi complex in fat absorption as studied with the electron microscope with observations on the cytology of duodenal absorptive cells. J.exp.Med. 102, 775-782 (1955)

WELKER, H.: Bemerkungen zur Mikrographie. Dünndarmepithel. Z.rat.Med. 8 239 (1857)

WILSON,T.H.: Intestinal absorption. W.B.saunders Co.,Philadelphia-Londo (1962)

WOOD,H.O.: The surface area of the intestinal mucosa in the rat and in the cat. J. Anat. 78, 103-105 (1944)

ZETTERQUVIST, H.: The ultrastructural organisation of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum. Dr. Thesis, Stockholm (1956)

Herrn Prof. Dr. H. SITTE danke ich für die Überlassung des Themas. Für stetes Interesse und fachliche Hilfe bin ich ihm sowie Herrn Prof. Dr. G. Werner zu besonderem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Ich bin 1950 mit meinen Eltern aus Gera /Thüringen nach Krefeld gekommen.
Damals war ich sieben Jahre alt (Geburtsdatum: 12.Sept. 1943) und kam in Krefeld auf die Volksschule. Ab 1954 besuchte ich das naturwissenschaftliche Gymnasium, die Fichte-Schule in Krefeld. Zur Zeit des Abiturs 1963 schwankten meine Berufswünsche zwischen Architektur- oder Physikstudium. Zunächst wurde ich jedoch zum Wehrdienst eingezogen.
1965, nachdem ich mich für das Medizinstudium entschieden hatte, wurde ich bei der Universität des Saarlandes zugelassen. Dort bestand ich 1966 das Vorphysikum, 1967 das Physikum. Das klinisch-medizinische Studium setzte ich ab 1968 bei der Technischen Universität München fort. 1969/70 war ich für ein Jahr zum Studium an der Universität Glasgow, sowie am Middlesex Hospital London; dabei wurde ich von der Studienstiftung des Deutschen Volkes unterstützt. Ende 1971 legte ich das Staatsexamen bei der Technischen Universität München ab.
Zur Zeit arbeite ich in der Psychiatrischen Abteilung des Max-Planck Instituts in München.